EXPOSÉ DES TITRES

ET

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DU

Dr ROBERT DEBRÉ

PARIS
MASSON ET Cie, ÉDITEURS
LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 120

1920

TITRES

Interne des hôpitaux de Paris, 1906.
Interne-lauréat, 1910.
Chef de laboratoire à l'Hôpital Trousseau, 1912.
Auditeur au Conseil supérieur d'Hygiène publique de France, 1912.
Chef de Clinique adj. à la Faculté de Médecine, 1914.
Chef de laboratoire au dispensaire antituberculeux de l'Hôpital Laënnec, 1919.
Chef des travaux pratiques d'Hygiène à la Faculté de Médecine, 1919.

Lauréat de la Faculté de Médecine, médaille d'argent. Thèse 1911.
Lauréat de l'Institut (Académie des Sciences) prix Bréhant 1912 (avec M. Netter).

Membre de la Société de Biologie.
Membre adjoint de la Société Anatomique.
Membre adjoint de la Société d'études scientifiques sur la tuberculose.
Membre de la Société d'Hygiène publique et de Génie Sanitaire.

MISSIONS SCIENTIFIQUES

Mission d'études médicales au Maroc Oriental, 1912 (Ministère des Affaires étrangères).

Enquête épidémiologique sur la méningite cérébro-spinale au Sanatorium d'Hendaye, 1911 (Administration de l'Assistance publique).

Enquêtes épidémiologiques sur la diphtérie, la méningite cérébro-spinale, la grippe dans la IX[e] région, 1918-1919, avec MM. Courcoux et R. Letulle. (Laboratoire militaire de la IX[e] Région, à Tours).

Direction de l'Institut d'Hygiène de la Faculté de Strasbourg et de la Station de lutte antityphoïdique de Strasbourg, 1918-1919 (Mission militaire et administrative d'Alsace et Lorraine).

ENSEIGNEMENT

Leçons cliniques, à la Clinique médicale Laënnec (professeur L. Landouzy), 1913-1914.

Cours de Bactériologie et d'Hygiène à la Faculté de médecine de Strasbourg, semestre 1918-1919.

Leçons cliniques aux stagiaires du professeur Léon Bernard (crèche de l'Hôpital Laënnec), 1919-1920.

Travaux pratiques d'Hygiène à la Faculté de médecine de Paris, 1919-1920.

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

Nos recherches ont été orientées vers l'étude des maladies infectieuses, plus particulièrement chez l'enfant. Nous avons toujours essayé d'associer les examens cliniques et les investigations bactériologiques et biologiques. Nous nous sommes préoccupé des méthodes thérapeutiques modernes et soucié des différentes mesures d'hygiène et de prévention.

Notre exposé est divisé en sept chapitres : Chap. I, Méningite cérébro-spinale. Chap. II, Gonococcie, sérothérapie antigonococcique. Chap. III, Tuberculose. Chap. IV, Fièvre typhoïde. Chap. V, Grippe. Chap. VI, Endocardite maligne à évolution lente. Chap. VII, Autres maladies infectieuses. Études cliniques et biologiques diverses.

I

MÉNINGITE CÉRÉBRO-SPINALE

1. — **Méningite cérébro-spinale, ayant duré 11 mois, avec rechutes. Guérison.** *Société de Pédiatrie*, 18 décembre 1908.

2. — **Développement de l'épidémie de méningite cérébro-spinale à Paris et dans la banlieue (sept nouveaux cas traités par les injections intra-rachidiennes de sérum antiméningococcique)** (en collaboration avec M. Netter). *Société médicale des hôpitaux*, 26 février 1909.

3. — **Nouvelles observations de méningites cérébro-spinales épidémiques. Efficacité du sérum antiméningococcique. Importance du mode d'emploi. Injections répétées plusieurs jours consécutifs** (en collaboration avec M. Netter). *Société médicale des hôpitaux*, 5 mars 1909.

4. — **Les principaux caractères cliniques de la méningite cérébro-spinale.** *La Presse médicale*, 29 mai 1909.

5. — **Liquide céphalo-rachidien limpide au cours de méningites cérébro-spinales. (Première note : liquide clair pendant les 24 premières heures de la maladie)** (en collaboration avec M. Netter). *Société de biologie*, 29 mai 1909.

6. — **Deuxième note : les liquides clairs à une période avancée de la maladie** (en collaboration avec M. Netter). *Société de biologie*, 19 juin 1909.

7. — **Troisième note : liquides normaux, dépourvus de microbes dans les formes atténuées et abortives. Pouvoir agglutinant du sang vis-à-vis du méningocoque** (en collaboration avec M. Netter, *Société de biologie*, 24 juillet 1909.

8. — **Les éruptions sériques après les injections intra-rachidiennes de sérum antiméningococcique** (en collaboration avec M. Netter). *Société de biologie*, 12 juin 1909.

9. — **Soixante-sept cas de méningites cérébro-spinales, traitées par la sérothérapie antiméningococcique, dont cinquante par le sérum de Flexner** (en collaboration avec M. Netter), *Société médicale des hôpitaux*, 9 juillet 1909.

10. — **Constatation du sérum de cheval dans le sang après les injections dans le canal rachidien** (en collaboration avec M. Netter), *Société de biologie*, 10 juillet 1909.

11. — **Quelques aspects chirurgicaux de la méningite cérébro-spinale** (en collaboration avec M. Aug. Broca), *Association française de Pédiatrie*, juillet 1910, Comptes rendus, p. 278.

12. — **La méningite cérébro-spinale prolongée à forme cachectisante.** *La Presse médicale*, 9 septembre 1910.

13. — **Recherches épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques sur la méningite cérébro-spinale.** *Thèse de Paris*, 1911.

14. — **Etudes sur le passage des sérums antitoxiques dans le liquide céphalo-rachidien** (en collaboration avec M. Henri Lemaire). *Journal de physiologie et de pathologie générales*. mars 1911, nº 2, p. 233.

15. — **Epidémiologie de la méningite cérébro-spinale** (en collaboration avec M. Lesné). *La Clinique*, 12 mai 1911.

16. — **Inoculations expérimentales du diplocoque de Weichselbaum.** *Revue de médecine*, 10 mai 1911, nº 5, p. 402.

17. — **Diagnostic et traitement de la méningite cérébro-spinale.** *La Presse médicale* 31 mai 1911, p. 445.

18. — **La méningite cérébro-spinale**, 284 pages, avec 54 figures et 3 planches hors texte (en collaboration avec M. Netter), Masson, édit., 1911.

19. — **Le rhino-pharynx, habitat du méningocoque** (en collaboration avec M. Netter). *Revue d'Hygiène*, t. XXXIII, 1911, p. 627.

20. — **Méningite cérébro-spinale chez un nourrisson de cinq mois. Purpura, septicémie méningococcique, sérothérapie, guérison** (en collaboration avec MM. Triboulet et J. Paraf). *Société médicale des hôpitaux*, 15 novembre 1912, p. 558.

21. — **Méningococcie.** *Article du Traité* de Gilbert et de Carnot, en préparation (en collaboration avec M. J. Paraf).

Thèse.

Lutaud : **Présence simultanée dans le liquide céphalo-rachidien de méningitiques de méningocoques et du bacille de Koch.** *Thèse de Paris.* 1910.

Enquêtes épidémiologiques.

Enquête sur l'épidémie de méningite cérébro-spinale de la Plaine Saint-Denis. Avec MM. Netter et Legroux *in* Netter. *Contagion de la méningite cérébro-spinale.* Congrès de Lyon 1911 et Académie de Médecine, 4 mai 1909.

Enquête sur l'apparition de la méningite cérébro-spinale au Sanatorium de l'Assistance publique à Hendaye. *Ibid.*

Le 11 décembre 1908, M. Netter signalait aux médecins français l'apparition subite de nombreux cas de méningite cérébro-spinale. Le 26 février 1909 nous attirions, avec notre maître, l'attention sur le développement de l'épidémie à Paris et dans la banlieue parisienne et nous publiions les premières observations françaises de méningites cérébro-spinales, traitées par le sérum anti-méningococcique. Depuis ce moment les travaux sur la méningite cérébro-spinale se sont multipliés en France et à l'étranger; aussi bien la clinique, la bactériologie, l'épidémiologie, la thérapeutique de cette maladie ont-ils enregistré des progrès importants, auxquels nous avons essayé de contribuer. Dans une série de notes et de mémoires, publiés soit seul, soit en collaboration avec M. Netter, dans une monographie signée de son nom et du nôtre, dans notre thèse inaugurale, nous avons envisagé les différents problèmes que soulève l'étude de cette maladie.

I. — ÉPIDÉMIOLOGIE

Les enquêtes épidémiologiques, auxquelles nous avons procédé, nous ont montré l'importance des porteurs de germes dans la propagation de la maladie, et le rôle probablement exclusif de la contagion interhumaine. Nous ne nous sommes pas contentés de vérifier l'habitat rhino-pharyngé du méningocoque, d'étudier le mode de transmission de la maladie, la diffusion des germes dans l'entourage des malades, la disparition plus ou moins rapide des méningocoques du rhino-pharynx, la répartition exacte des germes dans les différentes parties des premières voies, la virulence du méningocoque rhino-pharyngé, les modifications locales ou générales de l'organisme chez les porteurs de germes, et de montrer le rôle que peut jouer une école dans la dissémination de la maladie; nous avons en outre signalé des faits importants à savoir : les variations du nombre des porteurs de germes suivant les saisons. Nous avons noté que dans l'entourage immédiat des méningitiques, il y avait en mars plus de 40 pour 100 de sujets porteurs de germes, alors qu'il n'y en avait guère plus de 20 pour 100 en plein été. Aussi convient-il de donner à l'épidémiologie de la maladie une part considérable au facteur cosmique, qui modifie la virulence et la diffusibilité du contage. La prédominance régulière des épidémies au printemps et en hiver, et leur apparition simultanée en des régions diverses des deux hémisphères ne peuvent pas s'expliquer sans l'intervention de ces facteurs, dont l'intérêt a été signalé par M. Netter dans des recherches diverses et dont récemment, en se basant sur nos arguments, un auteur anglais, M. Arthur Compton a montré le rôle exact[1].

La prophylaxie de la méningite cérébro-spinale doit sans doute être basée sur la recherche et l'isolement des porteurs de germes, mais il ne faut pas admettre, comme on l'a fait trop souvent, que l'arrêt des épidémies soit dû à la mise en œuvre de cette mesure d'une application pratique bien difficile.

1. Arthur Compton. Influence de quelques facteurs cosmiques sur l'apparition de cas de méningite cérébro-spinale. *C. R. de l'Acad. des Sciences*, 3 Décembre 1915, t. CLXI, p. 472 et 9 Juillet 1917, t. CLXV, p. 74. — *Journ. of the Roy. med. Corps*, Novembre 1915.

II. — BACTÉRIOLOGIE

Au cours de notre étude bactériologique, nous avons mis en évidence plusieurs points particuliers : 1° certains caractères morphologiques du diplocoque de Weischelbaum (la forme *en petit pain fendu* plus allongée que la forme *en grains de café*), le polymorphisme de dimension et de coloration (méningocoques géants, grains microbiens); 2° l'intérêt considérable de l'agglutination par les sérums préparés, plus importante pour l'identification des germes que les fermentations sur les milieux sucrés ; 3° enfin les résultats des inoculations à l'animal, péritonite visqueuse avec hémorragies des surrénales et œdème pancréatico-mésentérique, par inoculation intra-péritonéale au cobaye jeune; péritonite subaiguë rapidement aseptique par inoculation intra-péritonéale au cobaye adulte, méningite subaiguë et curable, chez le jeune chien par injection intra-rachidienne. Au cours de cette dernière expérience, nous avons obtenu une fois un coryza post-méningitique avec élimination par la voie ethmoïdale des méningocoques inoculés dans le rachis; ce phénomène, observé chez le singe par Flexner, est intéressant pour la physiologie pathologique et pour l'épidémiologie de la maladie; il mérite d'être retenu pour l'étude d'autres infections : poliomyélite, encéphalite léthargique, dont le virus se fixe sur les centres nerveux et s'élimine volontiers au niveau du pharynx.

III. — ÉTUDE CLINIQUE

De nos recherches cliniques, qui se prêtent peu à un résumé analytique, nous retiendrons surtout, comme contribution personnelle, les études suivantes :

1° Nous avons donné la première description complète de la méningite cérébro-spinale chez le nourrisson. Notre travail est basé sur une trentaine d'observations personnelles, prises dans les services de M. Netter et de M. Marfan. Nous insistons sur le caractère insidieux du début, sur l'importance des troubles digestifs pendant la période initiale, que nous appelons *période des signes frustes*, où les seuls signes sont souvent une dissociation entre le pouls et la température, des irrégularités respiratoires et une tension anormale de la fontanelle. Nous attirons

l'attention sur la recherche des raideurs commençantes et indiquons comment on doit procéder pour les mettre en évidence. A la deuxième période, ou *périodes des signes confirmés*, l'attitude du nourrisson est caractéristique; la conscience est souvent conservée, les manifestations oculaires, les lésions cutanées et articulaires sont très fréquentes. La maladie a fréquemment chez le nourrisson une évolution alternante et prolongée.

Nous avons, avec notre maître M. Triboulet et notre ami J. Paraf,



Fig. 1. — Enfant atteint de méningite cérébro-spinale prolongée à forme cachectisante avec hydrocéphalie.

rapporté une des premières observations de méningococcémie chez le nourrisson avec purpura et arthrites multiples.

2° Nous avons dégagé parmi les formes cliniques, la méningite cérébro-spinale prolongée à forme cachectisante. Les stigmates de cette infection méningée subaiguë sont : des troubles trophiques extrêmement accentués, notamment une amyotrophie diffuse, une fonte graisseuse considérable, des escarres; des troubles psychiques, caractérisés par l'obnubilation intellectuelle qu'accompagne parfois du délire; des troubles sphinctériens; des troubles moteurs, où s'associent une impotence plus ou moins complète des mouvements, une raideur toujours marquée, du

tremblement; des troubles sensitifs, céphalée, douleurs spontanées et provoquées au niveau de la région dorso-lombaire et des membres. Enfin l'état général de ces malades est profondément altéré : une adynamie profonde, une véritable cachexie peuvent s'accentuer jusqu'à déterminer, après une évolution très durable, la mort dans le marasme.

La durée de ces méningites cérébro-spinales à forme cachectisante est en effet fort longue; une de nos premières observations, concerne un enfant dont la maladie dura près d'un an. La méningite cérébro-spinale pro-



Fig. 2. — Le même enfant, vu de face.

longée à forme cachectisante présente une allure spéciale chez le nourrisson et elle s'accompagne toujours d'hydrocéphalie.

Cette forme clinique de la méningite cérébro-spinale est conditionnée par des désordres anatomiques caractéristiques : les lésions essentielles sont une méningite chronique diffuse rachidienne et surtout céphalique, avec symphyses méningo-corticales, hydrocéphalie et souvent même empyème ventriculaire, radiculites, ganglites rachidiennes et craniennes, polynévrite diffuse.

L'examen nécropsique nous a convaincu également d'un fait important: l'agent causal de cette inflammation méningée lente ne se trouve plus qu'en tout petit nombre, caché en quelque sorte au fond des ventricules,

qui sont les véritables repaires du méningocoque dans ces formes chroniques.

On voit quelles sont les conséquences thérapeutiques de ces constatations anatomo-cliniques. Les méningocoques ont à peu près disparu des espaces méningés rachidiens, et les cloisons, les fausses-membranes, les symphyses méningées, empêchent le sérum injecté par voie lombaire d'atteindre en quantité appréciable les cavités ventriculaires. Or, pour être efficace, un sérum antimicrobien, comme le sérum antiméningococcique, doit être porté en quantité abondante au lieu même, où pullule le microbe. On est donc amené dans les cas de ce genre à tenter des interventions chirurgicales sur lesquelles nous reviendrons plus loin.

3° Nous avons pu, en outre, par maints détails nouveaux compléter la séméiologie de la forme classique de la méningite cérébro-spinale.

Nous avons indiqué l'absence de photophobie, signe différentiel important par le diagnostic avec la méningite tuberculeuse, comme l'ont signalé également MM. Terrien et Bourdier. Nous avons montré les caractères de la fièvre au cours de l'évolution de la maladie. Nous avons insisté sur la fréquence des rémissions spontanées, qui peuvent tromper un médecin non prévenu, nous avons décrit pour la première fois l'évolution de la maladie traitée par le sérum. Nous avons donné la preuve de l'identité entre la méningite cérébro-spinale du petit enfant et la méningite basilaire postérieure des médecins anglais; notre démonstration a été considérée comme valable par les cliniciens de ce pays. Nous avons fourni les éléments du diagnostic clinique avec les autres méningites et aussi avec la poliomyélite aiguë, dont le début méningé simule souvent la méningite cérébro-spinale; et étudié enfin en détail les formes foudroyantes, suraiguës, et à rechutes, tant au point clinique qu'anatomique.

L'étude du liquide céphalo-rachidien que nous avons poursuivie avec M. Netter comporte la première description des méningites cérébro-spinales à liquide clair. Nous avons précisé les circonstances dans lesquelles on pouvait observer des liquides clairs, et notamment insisté sur la fréquence avec laquelle, tout au début de la maladie, la ponction permettait de retirer un liquide clair, albumineux, riche en microbes, pauvre en cellules, à formules mononucléaires. Les médecins étaient habitués jusqu'alors à rejeter le diagnostic de méningite cérébro-spinale lorsque la ponction lombaire ne ramenait pas un liquide trouble. Depuis,

il a été publié plusieurs cas de méningites cérébro-spinales à liquide clair, reconnues à temps et guéries par le traitement sérique.

Nous avons donné les caractères du liquide cépbalo-racbidien dans les formes foudroyantes et les diverses variétés de formes prolongées.

Nous avons publié plusieurs observations, où il y avait présence simultanée, dans le liquide céphalo-rachidien, de méningocoques et de microbes divers, notamment de bacilles tuberculeux. Dans ce dernier cas, il s'agit presque toujours d'une infection méningococcique, secondaire à une méningite tuberculeuse.

Nous avons montré, avec M. Netter, que le *pronostic* de la méningite cérébro-spinale était moins grave qu'on ne croyait, que les séquelles portant sur l'appareil locomoteur étaient exceptionnelles, et qu'il fallait rattacher la plupart des observations signalant des faits de ce genre, à des poliomyélites à forme méningée.

IV. — PHYSIOLOGIE PATHOLOGIQUE

Si tout le monde admet que le rhino-pharynx est le lieu de pénétration à peu près exclusif du diplocoque de Weischelbaum dans l'organisme humain, l'accord n'est pas fait entre les cliniciens sur la voie que suit le méningocoque à partir du pharynx pour gagner les méninges. Nous avons essayé de démontrer qu'en règle générale, il y avait pénétration directe du microbe dans les espaces sous-arachnoïdiens par cheminement transethmoïdal : en effet les prolongements périnerveux du tissu sous-arachnoïdien dans la muqueuse olfactive ont cette particularité importante de communiquer avec les lacis lymphatiques sous-muqueux de la région supérieure et postérieure des fosses nasales, lieu où précisément végètent volontiers les méningocoques. Nous avons, en outre, dans une série de paragraphes de notre monographie, étudié d'autres problèmes de physiologie pathologique : origine des complications sensorielles, passage du sérum dans le torrent circulatoire, causes des rechutes etc.

V. — THÉRAPEUTIQUE

Nous avons, avec M. Netter, employé pour la première fois la sérothérapie antiméningococcique en France, et nous n'avons cessé d'en

montrer la haute efficacité. Nous en avons précisé les règles. Ces règles sont basées à la fois sur l'expérience clinique et sur une étude expérimentale, poursuivie avec M. Henri Lemaire. Ces recherches montrent la nécessité d'injecter le sérum antiméningococcique par la voie rachidienne, car le sérum injecté sous la peau ne pénètre nullement dans les espaces sous-arachnoïdiens; au contraire le sérum, injecté dans le canal rachidien, passe aisément et rapidement dans la circulation géné-

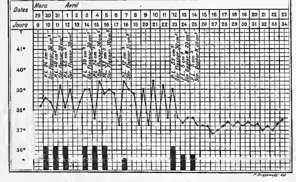


Fig. 3. — Méningite cérébro-spinale, ayant nécessité 265 cc. de sérum en 10 injections. Guérison.

rale, aussi est-il indispensable de répéter les injections à courts intervalles. Nos études montrent en outre que l'injection intra-rachidienne constitue un mode de traitement de l'infection générale par le méningocoque, fait observé encore récemment par plusieurs auteurs. La sérothérapie antiméningococcique est régie par les principes suivants : 1° *Règle de la première injection systématique* : si le liquide céphalo-rachidien est purulent, louche, ou simplement trouble, il faut faire l'injection intra-rachidienne d'une forte dose de sérum anti-méningococcique; si le liquide est limpide, on pratiquera malgré cela l'injection de sérum, lorsque la clinique aura fourni des présomptions sérieuses en faveur de la méningite cérébro-spinale; 2° *Règle de la première série*

systématique. Quel que soit l'état du malade, il faut pratiquer systématiquement des injections successives trois ou quatre jours consécutifs; 3° *Règle des injections ultérieures* : si, après la première série d'injections, le liquide céphalo-rachidien ne renferme plus de microbes, on est en droit d'arrêter les injections de sérum, mais il ne faudra pas interrompre le sérum avant d'avoir obtenu ce résultat, et ne pas craindre de répéter les injections un très grand nombre de fois. S'il y a rechute, les injections doivent être renouvelées avec la même rigueur que lors de la première atteinte. Cette pratique, que nous avons préconisée avec M. Netter, d'abord accueillie avec réserve, a été bientôt acceptée par tous les auteurs (Dopter, Comby, Marfan). Elle doit être complétée aujourd'hui, grâce à l'étude bactériologique des méningocoques et à l'identification des races, par une quatrième régle : celle de l'injection d'un sérum strictement spécifique.



Fig. 4. — Ponction intraventriculaire et injection intraventriculaire de sérum chez les nourrissons.

Parmi les premiers, nous avons signalé les différents aspects des accidents de la sérothérapie intra-rachidienne, et appris aux médecins à distinguer les phénoménes méningés sérotoxiques, des reprises de méningite cérébro-spinale.

Nous avons, après deux auteurs américains Cushing et Sladen, conseillé les injections intra-ventriculaires de sérum antiméningococcique chez le nourrisson et même chez l'adulte, dans les cas où l'injection intra-rachidienne est impossible ou inefficace.

Nous avons étudié, avec notre maître, le professeur A. Broca, les indications du traitement chirurgical de la méningite cérébro-spinale et publié les deux premiers cas où cette intervention a été suivie de succès

(ouverture d'un abcès cérébro-méningé à méningocoques, trépanoponction ventriculaire chez un grand enfant).

ENVAHISSEMENT MASSIF DU LIQUIDE CÉPHALO-RACHIDIEN PAR LES MICRORGANISMES

1. — **Méningite très riche en pneumocoques, sans réactions leucocytaires du liquide céphalo-rachidien** (en collaboration avec M. Castaigne). *Société médicale des hôpitaux*, 26 novembre 1908.

2. — **Envahissement massif du liquide céphalo-rachidien par des microrganismes et absence de réaction cellulaire au cours de méningites cérébro-spinales** (en collaboration avec M. Ribadeau-Dumas). *La Presse médicale*, 16 janvier 1909.

Thèse.

A. Chardon. — *Méningites cérébro-spinales, avec envahissement massif du liquide céphalo-rachidien par les microrganismes et absence de réactions cellulaires.* Thèse de Paris, 1911.

Avec notre maître M. Castaigne et avec M. Ribadeau-Dumas, nous avons étudié des méningites aiguës très particulières. Elles sont caractérisées par un envahissement massif du liquide céphalo-rachidien par des microrganismes, et une absence presque totale de réactions cellulaires. Dans la plupart des cas, ces méningites sont dues au pneumocoque.

MÉNINGITE TUBERCULEUSE

1. — **Relation entre certaines méningites curables et la tuberculose** (en collaboration avec M. Léon Bernard). *Société médicale des hôpitaux*, 2 décembre 1910.

2. — **Coagulation massive du liquide céphalo-rachidien, déterminée par une méningite bacillaire** (en collaboration avec M. J. Paraf). *La Presse médicale*, 22 novembre 1913.

Le syndrome de coagulation massive du liquide céphalo-rachidien (syndrome de Frouin) peut, comme nous l'avons vu avec J. Paraf, être déterminé par une infection tuberculeuse des méninges.

II

GONOCOCCIE — SÉROTHÉRAPIE ANTIGONOCOCCIQUE

1. — **Gonohémie à manifestations viscérales multiples. Essai de traitement par le vaccin de Wright et le sérum antiméningococcique** (en collaboration avec le professeur Marfan). *Société médicale des hôpitaux*, 3 juin 1910.

2. — **Bases expérimentales de la sérothéraphie antigonococcique. Ophtalmie expérimentale du lapin; son traitement par un sérum spécifique** (en collaboration avec M. J. Paraf). *Société de biologie*, 6 décembre 1913.

3. — **Bases expérimentales de la sérothérapie antigonococcique. Deuxième note : Méningite cérébro-spinale aiguë déterminée chez le singe** (en collaboration avec M. J. Paraf). *Société de biologie*, 20 décembre 1913.

4. — **Bases expérimentales de la sérothérapie antigonococcique. Troisième note : Immunisation des lapins** (en collaboration avec J. Paraf). *Société de biologie*, 17 janvier 1914.

5. — **Principes généraux et bases expérimentales de la sérothérapie antigonococcique** (en collaboration avec M. Jean Paraf). *La Presse médicale*, 13 décembre 1913.

6. — **La suerotherapia antigonococcica. Reglas generales para su applicaccion en el hombre** (en collaboration avec M. J. Paraf). *Laboratorio*, n° 6, octobre 1917.

7. — **A propos de l'ophtalmie expérimentale à gonocoques du lapin** (en collaboration avec M. J. Paraf). Réponse à M. Mezincescu et D. Holban. *Société de biologie*, 1919.

8. — **Traitement du rhumatisme blennorragique par les injections locales de sérum antigonococcique** (en collaboration avec M J. Paraf). *Société médicale des hôpitaux*, 31 octobre 1919.

9. — **Étude expérimentale de la sérothérapie antigonococcique** (en collaboration avec MM. Félix Terrien et J. Paraf). *Annales de l'Institut Pasteur*, janvier 1920.

Thèse

Jean Paraf. **Sérothérapie antigonococcique. Étude expérimentale et clinique,** Paris 1919.

Dès que la sérothérapie antiméningococcique eut fait ses preuves de haute efficacité, nous avons tenté d'appliquer un traitement sérique à l'infection gonococcique. N'avait-on pas le droit, en raison de la parenté entre les deux microbes, de penser que l'expérience acquise, tant par la préparation du sérum antiméningococcique que par son application au traitement de la méningite cérébro-spinale, pouvait profiter au traitement sérique des localisations diverses de la gonococcie?

Ayant eu l'occasion d'observer en 1909, avec notre maître, le professeur Marfan, une fillette atteinte de gonohémie à manifestations viscérales multiples, et constaté l'inefficacité, dans ce cas, des vaccins de Wright et du sérum antiméningococcique, nous avons, avec J. Paraf, entrepris l'étude de la sérothérapie antigonococcique et essayé d'immuniser des animaux pour préparer un sérum. Nos expériences, poursuivies de 1910 à 1914, ont été arrêtées par la guerre et l'immunisation du cheval que nous avons pu commencer grâce à la bienveillance de M. Roux, Directeur de l'Institut Pasteur, a été interrompue en 1914.

Par la suite, notre maître M. M. Nicolle prépara un sérum antigonococcique, en utilisant les techniques qui lui ont donné des résultats si remarquables dans la préparation des sérums antiméningococciques et M. M. Nicolle voulut bien nous charger d'étudier l'application de son sérum aux différentes localisations de la gonococcie, chez l'homme.

L'étude de la sérothérapie antiméningococcique a montré que, pour qu'une sérothérapie antimicrobienne puisse être appliquée d'une façon efficace à l'homme, trois conditions sont à remplir :

1° Obtenir un sérum actif antimicrobien, en immunisant d'une façon convenable les animaux donneurs de sérum.

2° Réaliser, chez l'animal, une infection expérimentale d'un type bien déterminé, ce qui permettra d'apprécier l'activité du sérum, en traitant par le sérum cette infection expérimentale.

3° Imaginer un mode d'application variable pour les différentes localisations du microbe, de façon à laisser au contact du foyer infecté pen-

dant un temps suffisant, une quantité suffisante de sérum thérapeutique.

Nous nous sommes efforcés de réaliser ces trois conditions :

1° *Obtention d'un sérum actif*. — Nous avons préparé des sérums en immunisant successivement des lapins, des chèvres, un cheval. Au cours de ces premières recherches, nous avons reconnu que l'injection intraveineuse était le procédé de choix pour la préparation d'un sérum antigonococcique, ainsi que Kolle et Wassermann, Dopter l'avaient déjà établi



Fig. 5. — Lésions oculaires, déterminées par l'inoculation de gonocoques, dans la chambre antérieure de l'œil.

pour la préparation du sérum antiméningococcique. A l'heure actuelle nous nous servons exclusivement du sérum préparé à l'Institut Pasteur par M. M. Nicolle, qui est doué de hautes propriétés agglutinantes et bactériolytiques.

2° *Infection expérimentale*. — Jusqu'alors, tous les auteurs qui ont tenté de déterminer chez l'animal une infection gonococcique expérimentale n'ont obtenu que des résultats négatifs ou incertains. Non seulement il a été impossible de provoquer chez l'animal par inoculation de microbes, une infection reproduisant le tableau clinique d'une des manifestations de la gonococcie chez l'homme, mais encore cette inoculation

de gonocoques n'a provoqué chez l'animal le plus souvent, aucun trouble sérieux.

Les recherches que nous avons poursuivies avec J. Paraf ont confirmé les conclusions des autres expérimentateurs sur ce point. Par contre, l'injection intra-oculaire au lapin nous a fourni des résultats satisfaisants : des expériences, que nous avons poursuivies en collaboration avec MM. Felix Terrien et J. Paraf, nous ont montré que l'injection de gono-



Fig. 6. — Guérison presque complète des lésions, grâce à l'injection intra-oculaire de sérum antigonococcique.

coques dans la chambre antérieure de l'œil du lapin, donnait lieu à une ophtalmie bien nette. Nous avons étudié les caractères cliniques et anatomiques de cette ophtalmie. Celle-ci est caractérisée par une irido-cyclite, à forme torpide, avec injection périkératique modérée, mais à tendance exsudative très manifeste, avec formations de synéchies et hypopion abondant. Elle évolue en 10 à 15 jours et se termine par une occlusion totale de la pupille, avec exsudats dans le champ pupillaire et troubles partiels de la cornée.

Nous avons en outre, nous inspirant des travaux de Flexner et de ses expériences sur le méningocoque, essayé de provoquer une méningite

gonococcique par injections intra-rachidienne de gonocoques au singe et nous avons pu constater que l'injection d'une émulsion de gonocoques dans le canal rachidien du singe (*mac. rhésus* et *mac. cynomolgus*) provoquait l'apparition d'une méningite purulente aiguë, se terminant toujours par la mort au bout de 12 à 48 heures. Les gonocoques sont décelables à tout moment dans le liquide céphalo-rachidien et aussi dans le sang des animaux.

Or, les différentes lésions et troubles morbides, ainsi déterminés par l'injection de gonocoques dans la chambre antérieure de l'œil du lapin d'une part et dans le canal rachidien du singe d'autre part, sont tout à fait modifiés par l'injection *in situ* de sérum antigonococcique : l'injection de sérum spécifique dans la chambre antérieure de l'œil, pratiquée 24 heures après l'inoculation microbienne, transforme complètement l'évolution de l'ophtalmie du lapin : la gravité des lésions est beaucoup moindre, la guérison beaucoup plus rapide et plus complète. De même l'injection intra-rachidienne de sérum antigonococcique, pratiquée 24 heures après l'inoculation intra-rachidienne de gonocoques, arrête l'évolution fatale de la méningite gonococcique du singe et amène la guérison.

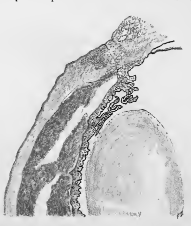


Fig. 7. — Segment antérieur du globe oculaire Injection de gonocoques dans la chambre antérieure. Sixième jour (Terrien, Debré et Paraf).

On ne peut établir une assimilation complète entre les maladies expérimentales produites de cette façon et les manifestations de la blennorragie chez l'homme, en effet les gonocoques ne se multiplient pas dans les lésions observées, comme différents auteurs, notamment M. Morax l'ont

déjà fait remarquer, et les lésions sont identiques lorsqu'on infecte l'animal avec des gonocoques tués par la chaleur. Cependant, les heureux effets de la sérothérapie antigonococcique, appliquée en injections locales sur l'animal, nous ont paru si encourageants que nous nous sommes cru en droit de l'employer chez l'homme.

3° *Applications locales du sérum en thérapeutique humaine.* — L'injection sous-cutanée de sérum antigonococcique n'est suivie d'aucun effet thérapeutique : c'est parce que, jusqu'à présent, elle a été employée en *injections sous-cutanées* que la sérothérapie antigonococcique a été à bon droit abandonnée.



Fig. 8. — Injection de gonocoques dans la chambre antérieure et injection 24 heures après du sérum antigonococcique. (Terrien, Debré et Paraf.)

De toutes les manifestations de la gonococcie, c'est l'arthrite, qui nous a paru se prêter le mieux au traitement sérique local, aussi est-ce tout d'abord au rhumatisme blennorragique que nous avons appliqué la sérothérapie.

Nous en avons défini exactement les indications et la technique et nous avons pu constater, dans un nombre déjà élevé d'observations (plus de 20), que la sérothérapie anti-gonococcique, employée en *injections intra-articulaires*, exerçait une action trés favorable sur les arthrites blennorragiques, à condition qu'on mette en œuvre ce traitement peu de temps aprés le début des accidents.

Il nous a paru utile de compléter la sérothérapie locale par des injections intra-musculaires de sérum. Dans les cas où l'état général est gra-

vement atteint, l'injection intra-veineuse sera préférée à l'injection intramusculaire comme auxiliaire de la sérothérapie locale.

La sérothérapie antigonococcique locale ne présente pas d'inconvénients fâcheux et nous paraît, pour le rhumatisme blennorragique aigu et subaigu, une méthode de traitement supérieure à toutes celles qui ont été employées jusqu'à présent, notamment à la vaccination antigonococcique.

III

TUBERCULOSE

Nos recherches sur la tuberculose ont été entreprises à l'hôpital Laënnec dans le service de notre maître, le regretté Professeur L. Landouzy pendant notre internat et notre clinicat et dans celui de notre maître, le professeur Léon Bernard. C'est à ses côtés, et avec sa collaboration, que nous poursuivons la plupart d'entre elles. Elles se divisent en quatre chapitres :

1° Réaction de l'antigène;

2° Tuberculose du nourrisson et début de la tubereulose humaine, étude commencée à l'hôpital Trousseau dans les services de MM. Netter et Triboulet avec notre maître et ami, M. L. Ribadeau-Dumas;

3° Bacillémie chez les tuberculeux;

4° Conditions générales de la sérothérapie anti-tuberculeuse.

I. — RÉACTION DE L'ANTIGÈNE

1. — **Nouvelle application de la réaction de Bordet-Gengou au diagnostic de la tuberculose. La réaction de l'antigène** (en collaboration avec M. J. Paraf). *Société de biologie*, 8 juillet 1911.

2. — **La réaction de l'antigène. Sa valeur pour le diagnostic de la nature tuberculeuse des liquides pleuraux et ascitiques** (en collaboration avec M. J. Paraf). *Société de biologie*, 22 juillet 1911.

3. — **La réaction de l'antigène. Sa valeur pour le diagnostic de la tuberculose rénale** (en collaboration avec M. J. Paraf). *Société de biologie*, 29 juillet 1911.

4. — **La réaction de l'antigène. Nouveaux résultats confirmant la valeur de cette méthode pour le diagnostic précoce de la tuberculose rénale.** Réponse à M. Marmorek (en collaboration avec M. J. Paraf), *Société de biologie*, 28 octobre 1911.

5. — **La réaction de l'antigène. Son application au diagnostic de la tuberculose rénale** (en collaboration avec M. Paraf). *Paris médical*, août 1912.

6. — **La réaction de l'antigène** (en collaboration avec M. J. Paraf). *Revue de médecine*, 10 janvier 1914.

7. — **De la nature bacillaire de certaines néphrites aiguës de l'enfance, considérées comme primitives. Application de la réaction de l'antigène** (en collaboration avec M. J. Paraf). *Journal d'urologie*, t. VI, n° 2.

Thèse.

Chatonier. — *Contribution à l'étude de la réaction de l'antigène dans la tuberculose rénale*. Paris 1913.

La méthode de Bordet et Gengou, qui a inspiré un si grand nombre de réactions utiles pour les cliniciens, s'est montrée dans son application à la tuberculose très peu fructueuse jusqu'à présent. Depuis que MM. Widal et Lesourd ont obtenu une réaction de déviation du complément avec des sérums de tuberculeux, en employant comme antigène une émulsion de bacilles tuberculeux homogènes d'Arloing et Courmont, la recherche des sensibilisatrices chez les bacillaires a été l'objet de nombreuses recherches, dont aucune n'a fourni de résultats pratiques.

Nous avons pensé, avec J. Paraf, que l'on pouvait appliquer d'une façon particulière la méthode de déviation du complément au diagnostic de la tuberculose. Pour utiliser la réaction de fixation suivant la méthode usuelle, on se sert d'un antigène connu : tuberculine, émulsion de bacilles, et l'on cherche à mettre en évidence la présence d'anticorps dans le sang ou les humeurs. Or, ne peut-on pas employer inversement un anticorps connu (sérum antituberculeux) pour déceler dans le liquide examiné la présence possible d'un antigène tuberculeux? C'est précisément ce principe que nous avons appliqué.

Nous avons montré que pour obtenir un résultat utile, c'est au niveau des lésions elles-mêmes ou dans les humeurs issues d'un foyer de tuberculose locale qu'il fallait rechercher l'antigène tuberculeux. En effet, contrairement à l'opinion soutenue par M. Marmorek, nous pensons et nous croyons avoir démontré que l'on ne peut pas déceler l'antigène tuberculeux dans le sang ou les urines d'un malade, qui présente un foyer tuberculeux en un point quelconque de son organisme. La réac-

tion que nous avons imaginée, et dont nous avons défini la technique, ayant pour but de mettre en évidence l'antigène tuberculeux, nous l'avons désignée sous le vocable de *Réaction de l'antigène*, nom sous lequel elle est actuellement connue. La réaction de l'antigène est applicable au diagnostic des tuberculoses locales par la recherche de l'antigène tuberculeux dans les humeurs, le pus, les exsudats extraits du foyer infecté, dans le lait sécrété par une glande atteinte de mammite tuberculeuse, dans le liquide résultant du broyage d'un tissu tuberculeux, obtenu par biopsie ou recueilli à une autopsie. Pour chacune de ces applications diverses, certains éléments de la technique devront être modifiés; nous nous sommes appliqués à cette tâche.

Nous avons indiqué dans tous ses détails la technique que l'on devait employer pour réaliser correctement une réaction de l'antigène. Nous avons étudié la richesse en sensibilisatrices des différents sérums dont nous pouvions nous servir et avons pu, grâce à M. le professeur Vallée (d'Alfort) disposé d'un sérum de cheval ayant une teneur élevée en sensibilisatrices. Les principales causes d'erreurs dans toute réaction de fixation du complément (pouvoir anti-complémentaire de l'un ou l'autre des éléments de la réaction) étaient particulièrement à redouter. Nous avons montré la façon de les éviter dans tous les cas.

La technique de la réaction de l'antigène est assez précise pour pouvoir être employée par toute personne habituée aux réactions de fixation de complément. Elle a actuellement fait ses preuves et l'on peut ajouter foi à une réaction correctement pratiquée. Les réponses inexactes que peut fournir la réaction de l'antigène sont extrêmement rares et ne dépassent pas le pourcentage des erreurs, que donne toute réaction biologique de cet ordre.

La réaction à l'antigène ne décèle pas seulement la présence du bacille tuberculeux figuré et virulent, mais aussi de certains produits dérivant ou émanés du bacille, qui constituent un véritable antigène tuberculeux. M. Alberto Koch[1] a prouvé que la réaction de l'antigène était positive avec les urines, qui contiennent de la tuberculine, notamment chez les sujets qui ont reçu par injection sous-cutanée, une quantité suffisante de cette substance. Cette démonstration, faite par la réaction de l'anti-

1. Alberto Koch. El diagnóstico de la Tuberculósio urinaria par la investigacion del antijeno en la orina (Reaccion de Debré i Paraf) 110 p., 2 planches. *Thèse de Santiago du Chili*, 1912.

gène, de l'élimination par le rein de la tuberculine injectée sous la peau, n'est pas sans intérêt.

C'est surtout pour le diagnostic de la tuberculose rénale que la réaction de l'antigène est utile. En effet dans les cas de tuberculose ulcéro-caséeuse unilatérale du rein, la réaction de l'antigène est positive avec les urines du rein malade et négative avec les urines du rein opposé. Aussi dans bon nombre de cas, où le diagnostic de tuberculose chirurgicale du rein était en suspens, la réaction de l'antigène ou bien éclaira un cas obscur, ou bien, se trouvant en contradiction avec le diagnostic porté par le clinicien, rectifia une erreur : « pour le diagnostic de la tuberculose rénale, la réaction de l'antigène laisse loin derrière elle les procédés de recherche que nous possédions jusqu'alors » (Chevassu[1]). Comme nous l'avons rappelé plus haut, la réaction de l'antigène pratiquée avec les urines chez les tuberculeux pulmonaires chroniques, quel que soit le degré des lésions, est négative. Il en est de même pour tous les sujets qui présentent un foyer tuberculeux, situé ailleurs qu'au niveau des voies urinaires. La réaction de l'antigène, pratiquée avec les urines de ces malades étant habituellement négative, une réaction positive isolée traduira une bacillurie passagère, accompagnée de l'élimination d'antigène tuberculeux par les urines.

Nous nous sommes appliqués à voir si la réaction de l'antigène ne pourrait pas donner également des indications utiles dans d'autres formes de tuberculoses ; au cours des tuberculoses granuliques qui s'accompagnent toujours de granulie rénale, la bacillurie et la bacillémie sont difficiles à mettre en évidence, par contre la réaction de l'antigène est constamment positive dans les urines, ainsi que nous l'avons démontré et que M. Kindberg[2] a pu le constater, même si les malades n'ont ni albuminurie, ni modifications chimiques ou histologiques décelables dans les urines.

La réaction de l'antigène nous a également fourni des renseignements intéressants pour l'étude de certaines manifestations rénales. observées

1. Chevassu, Valeur de la réaction de l'antigène de MM. Debré et Paraf pour le diagnostic rapide de la tuberculose rénale. *La Presse médicale*, n° 17, 28 février 1912, et *Société de Chirurgie*, 7 juillet 1912. — Rapport sur le traitement de la tuberculose rénale. *Congrès international de la tuberculose*, Rome, avril 1912. — M. Heitz-Boyer, Diagnostic rapide de la tuberculose rénale par une nouvelle méthode (réaction de l'antigène dans les urines, *Journal d'urologie*, n° 21, janvier 1912. — Pasquereau, Présentation de deux reins tuberculeux, *Gazette médicale de Nantes*, 29 mars 1913.
2. Kindberg. Le rein chez les tuberculeux. *Thèse de Paris*, 1913, p. 65.

chez les tuberculeux pulmonaires, et sur lesquels l'accord est loin d'être fait entre les auteurs, qui discutent, tant sur la concordance entre les symptômes cliniques et les lésions anatomiques que sur la pathogénie des lésions elles-mêmes. Nous avons pu voir ainsi que dans la dégénérescence amyloïde des reins d'origine tuberculeuse, même s'il n'existe point de lésions spécifiques, l'élimination de l'antigène tuberculeux s'observe nettement et que cette élimination est intermittente. Dans la plupart des néphrites aiguës, survenant chez les tuberculeux, dont la nature bacillaire est aujourd'hui reconnue (Landouzy, Léon Bernard), dans les syndromes aigus terminaux, observés chez les phtisiques par M. Rist, la réaction de l'antigène est positive.

Ce n'est pas seulement chez les tuberculeux reconnus et soignés comme tels, que s'observent des syndrômes néphrétiques aigus relevant du bacille de Koch : chez plusieurs enfants, soignés pour des néphrites aiguës primitives à l'hôpital Trousseau dans les services de MM. Netter et Triboulet, nous avons pu démontrer la nature tuberculeuse de ces néphrites, confirmant par la réaction de l'antigène l'opinion soutenue depuis longtemps par MM. Landouzy, Marfan, Castaigne.

Appliquée à l'étude des liquides pleuraux, péritonéaux, et articulaires, séreux ou purulents, la réaction de l'antigène permet bien souvent de faire le diagnostic de la nature tuberculeuse de l'épanchement. La réaction de l'antigène est positive dans tous les cas de pleurésie secondaire, survenant chez les tuberculeux pulmonaires, elle est positive avec le liquide généralement bacillifère des pneumothorax artificiels[1] et dans tous les cas de pleuro-tuberculose primitive. Enfin, appliquée à l'étude des crachats par nous-mêmes et à l'étude du lait, suivant les indications du professeur Auché et de M. Portmann (de Bordeaux[2]), la réaction de l'antigène fournit des renseignements fort utiles.

II. — LE DÉBUT DE LA TUBERCULOSE CHEZ L'HOMME LA TUBERCULOSE DU NOURRISSON

1. — **Étude diagnostique sur la tuberculose pulmonaire de la première enfance** (en collaboration avec M. Ribadeau-Dumas). *Paris médical*, 1er février 1913.

1. Robert. Étude sur le pneumothorax artificiel dans la tuberculose pulmonaire, *Thèse de Paris*, 1912.

2. Auché et Portmann. Réunion biologique de Bordeaux. C. R. de la *Société de biologie*, 28 juillet 1913.

2. — **Sur un cas de méningite foudroyante du nourrisson** (en collaboration avec M. Ribadeau-Dumas et Mme Wolfromm). *Société de Pédiatrie*, 11 février 1913, p. 96.

3. — **La lésion initiale de la tuberculose pulmonaire** (en collaboration avec MM. Ribadeau-Dumas et Rolland). *Société médicale des hôpitaux*, 1er mai 1914, p. 789.

4. — **Origine intestinale de la tuberculose chez l'homme** (en collaboration avec le professeur M. Letulle). *Société médicale des hôpitaux*, 27 décembre 1907, p. 1586.

5. — **Tuberculose intestinale et mésentérique sans localisation thoracique chez un nourrisson** (en collaboration avec M. Triboulet). *Société de Pédiatrie*, mai 1913, p. 257.

6. — **Le début de la tuberculose humaine** (en collaboration avec M. Jacquet). *Annales de Médecine (sous presse)*.

7. — **Pénétration silencieuse de bacille tuberculeux dans l'organisme du nourrisson** (en collaboration avec M. Jacquet). *Société d'études scientifiques sur la tuberculose*, janvier 1920.

C'est généralement au cours de l'enfance, que l'homme, dans les pays civilisés tout au moins, est contaminé par le bacille tuberculeux. Aussi l'étude de la tuberculose chez le nourrisson fournit-elle, sur les premiers stades de la tuberculose humaine, les renseignements les plus précieux.

Nous avons entrepris une série d'études sur ce sujet au point de vue anatomique, clinique et biologique, tout d'abord avec M. L. Ribadeau-Dumas, à l'hôpital Trousseau, dans les services de MM. Netter et Triboulet. Nous poursuivons actuellement ces recherches à la Crèche de l'hôpital Laënnec, qui est rattachée au service de tuberculeux de M. Léon Bernard et nous essayons d'en tirer des conclusions pratiques au point de vue de l'hygiène et de la prophylaxie.

I *Étude anatomique*. — L'autopsie de 116 cas de tuberculose chez le nourrisson et l'enfant nous a permis d'apporter, avec MM. Ribadeau-Dumas et Rolland, une contribution nouvelle à l'étude anatomo-pathologique de la tuberculose, où nous complétons les notions acquises antérieurement et où nous traçons une esquisse histologique des lésions initiales.

Nous avons pu ainsi confirmer l'intérêt du chancre d'inoculation pulmonaire (Parrot et Kuss); cette lésion, pendant longtemps, a échappé aux investigations en raison de son volume, si petit par rapport à celui

des lésions ganglionnaires, qui sont pourtant chronologiquement secondaires.

La fréquence de la lésion pulmonaire primitive dans la bacillose du nourrisson et de l'enfant est extrême. Sur nos 116 autopsies, nous avons pu la mettre en évidence 101 fois, soit dans 89,4 pour 100 des cas. Quand elle n'existait pas au niveau du poumon, la lésion d'inoculation, ou bien nous a échappé (2 cas), ou était intestinale (2 cas), ou auriculaire (1 cas). Dans les 7 derniers cas, il était impossible de reconnaître parmi les lésions pulmonaires et intestinales, laquelle était la plus ancienne.

Nous avons du reste publié par ailleurs deux observations de tuberculose d'origine intestinale, intéressantes par leur caractère exceptionnel, l'une étudiée avec notre maître M. Triboulet (tuberculose intestinale et mésentérique sans aucune localisation thoracique), l'autre autopsiée et observée avec notre maître, le professeur M. Letulle : dans ce dernier cas, une tuberculose primitive du cæcum s'était propagée au canal thoracique, qui présentait de remarquables lésions tuberculeuses et avait provoqué ainsi une granulie généralisée mortelle. Pareils faits sont si rares que l'on peut considérer comme exacte pour le nourrisson, la loi que Louis formulait pour l'adulte : pas de tubercule viscéral, s'il n'existe pas de tubercule pulmonaire.

Mais ce qui différencie la tuberculose pulmonaire de l'enfant de celle de l'adulte, c'est le siège des lésions. Notre statistique nous a montré que, lorsqu'il n'y a qu'un seul tubercule d'inoculation, il est localisé : 68 fois à droite et 32 fois à gauche. Certains lobes sont atteints plus souvent que d'autres : le lobe inférieur droit est atteint dans 37,4 pour 100 des cas, le lobe supérieur gauche, dans 18,7 pour 100 des cas. La localisation apexienne est exceptionnelle. Nous ne l'avons trouvée que 2 fois. La localisation élective du bacille de Koch au niveau du lobe inférieur plus particulièrement à droite, nous paraît due à l'importance du pédicule bronchique inférieur, et à la direction de la bronche droite inférieure.

Nous avons précisé la situation du nodule primitif dans le lobe lui-même (siége juxta ou sous-pleural, surtout aux points de réflexion de la séreuse). Nous avons insisté sur la fréquence du tubercule hilaire, qui rappelle souvent par sa morphologie un ganglion caséeux : cette lésion a été, dans de nombreux cas, considérée à tort comme une adénopathie médiastine primitive.

La lésion initiale est le plus souvent unique, cependant on peut trouver

plusieurs nodules conglomérés, d'âge identique. Nous avons montré que le foyer primitif est variable dans sa morphologie; suivant les cas, la tuberculose est en activité ou en voie de guérison, ou en état d'inertie, et les aspects différents que présente le tubercule primitif nous ont paru très intéressants à étudier *au point de vue histologique*. Nous avons pu classer les 25 cas de tuberculose infantile, que nous avons examinés à ce point de vue, en quatre groupes : 1° tuberculose récente; 2° tuberculose tendant vers la guérison; 3° tuberculose guérie et enfin, dans un 4me groupe très particulier, nous avons décrit des lésions liées à un phénomène spécial, la réactivation de la lésion initiale.

L'ensemble de nos constatations permet d'affirmer que la lésion initiale est anatomiquement une lésion pneumonique ou broncho-pneumonique, et l'étude que nous avons faite justifie la conception de Tripier sur la pathogénie de la tuberculose.

II. ***Étude biologique.*** — De nos recherches biologiques, nous retiendrons deux données : 1° l'étude de la période antéallergique; 2° la notion de la sensibilisation de la lésion initiale.

1° Période antéallergique. — Nous avons proposé de donner le nom de *période antéallergique* de la tuberculose, à la période qui s'écoule entre le moment où le sujet est contaminé par le bacille tuberculeux, et le moment où il commence à réagir à la tuberculine. Nous avons montré que cette période était d'une durée variable : son minimum (d'après quelques auteurs) semble être de quelques jours. Son maximum paraît être (d'après nos observations personnelles) de 3 à 4 mois. Les variations dans la durée de la période antéallergique sont liées : 1° à l'âge : la période antéallergique est plus longue chez le nouveau-né que chez l'enfant plus grand; 2° à la méthode employée pour déceler la sensibilité à la tuberculine; 3° surtout à la dose des bacilles inhalés par l'enfant infecté : la période antéallergique est d'autant plus longue que l'infection est plus discrète ; aussi la durée de la période antéallergique a-t-elle une valeur pronostique : la tuberculose a d'autant plus de chances d'évoluer, et, si elle évolue, d'autant plus de chances d'évoluer d'une façon favorable, que la période antéallergique aura été plus longue.

2° Sensibilisation de la lésion initiale. — Souvent chez de beaux enfants porteurs d'une tuberculose latente, on voit apparaître plus ou moins soudainement des signes de méningite tuberculeuse. Celle-ci évolue en général lentement, elle peut évoluer très vite, comme dans une de nos

observations (méningite foudroyante du nourrisson), observée avec M. Ribadeau-Dumas. Que s'est-il passé au niveau du foyer tuberculeux initial, avant que se développe la granulie méningée? En règle générale, on observe à ce niveau une poussée aiguë caractérisée à la fois par des signes d'activité du foyer primitif et par l'apparition autour de ce foyer de follicules et de granulations tuberculeuses (granulie périfocale); ces granulations nous paraissent dues à la mise en activité de bacilles tuberculeux qui sont restés latents jusque-là. Ces lésions correspondent à une perte de l'immunité locale ou à une sensibilisation locale qui précède la dissémination granulique.

III. ***Étude clinique***. — Pendant la période antéallergique, que nous avons définie plus haut, l'infection tuberculeuse, qui naît et se développe, ne se traduit par aucun symptôme clinique appréciable : la température reste normale, le poids du nourrisson augmente régulièrement, l'état général reste bon : ainsi le bacille germe dans le poumon, la lésion initiale s'édifie, les anticorps se forment, mais aucun symptôme clinique ne permet de reconnaître le début de la tuberculose.

La lésion tuberculeuse, une fois constituée, reste très difficile à diagnostiquer; dans une étude publiée avec M. Ribadeau-Dumas nous insistons sur les différents éléments du diagnostic, nous montrons l'importance de la cuti-réaction, nous indiquons l'intérêt de l'examen radiologique du thorax, nous décrivons les localisations secondaires (articulaires, cutanées, etc.) de la tuberculose du nourrisson.

IV. ***Pronostic et prévention de la tuberculose du nourrisson***. — Le nourrisson est pratiquement toujours infecté par sa mère ou sa nourrice. Sur 47 enfants à cuti-réaction positive, observés par nous à la crèche de l'Hôpital Laënnec, 45 ont été infectés par leur mère, atteinte de tuberculose ouverte et crachant des bacilles; 2 se sont contaminés à la Crèche même de l'hôpital Laënnec, alors organisée d'une façon défectueuse, un autre dans une crèche suburbaine, le dernier enfant a été contaminé par son père.

Le nourrisson vivant avec une mère tuberculeuse reçoit, quotidiennement depuis les premiers jours de sa vie, des doses importantes et répétées de bacilles tuberculeux : l'enfant d'une mère atteinte de tuberculose ouverte ne peut que difficilement échapper à la contagion : sur 49 mères atteintes de tuberculose ouverte, 43 avaient des nourrissons à cuti-réaction positive. Le nourrisson n'échappe pas davantage à la

réinoculation perpétuelle de quantités parfois énormes de bacilles tuberculeux. La gravité de la tuberculose du nourrisson nous paraît beaucoup moins liée à l'âge du nourrisson contaminé qu'à l'existence de ces infections répétées, massives et rapprochées de la première inoculation.

Aussi à la crèche de l'hôpital Laënnec, avons-nous, avec le professeur Léon Bernard, adopté un dispositif tel que les mères tuberculeuses soient complètement isolées de leurs nourrissons. Nous avons pu même habituer certaines mères, qui pour différentes raisons peuvent continuer à allaiter leur enfant, à ne voir celui-ci qu'au moment des tétées, à ne point l'embrasser, ni le caresser; et la tétée est donnée, la mère ayant sur la figure un masque de chirurgien, ce qui évite la projection des bacilles expectorés par la mère sur le nourrisson qu'elle allaite. Dans ces conditions, les infections primitives peuvent être empêchées et les réinfections sont évitées à ceux des nourrissons qui sont déjà contaminés.

III. — BACILLÉMIE TUBERCULEUSE

1. **Recherches sur la bacillémie chez les tuberculeux** (en collaboration avec MM. Léon Bernard et Baron). *Société d'études scientifiques sur la tuberculose*, 17 octobre 1912.

2. — **Recherches sur la bacillémie : la bacillémie chez le cobaye après l'inoculation intraveineuse de bacilles tuberculeux** (en collaboration avec MM. Léon Bernard et Baron. *Société d'études scientifiques sur la tuberculose*, mai 1913.

3. — **Recherches expérimentales sur la bacillémie tuberculeuse** (en collaboration avec MM. Léon Bernard et Baron). *Association française pour l'avancement des sciences*. Congrès du 28 juillet 1913.

4. — **Recherches sur la bacillémie. Lésions cutanées observées chez des cobayes ayant reçu, par une injection intraveineuse, une quantité abondante de bacilles de Koch** (en collaboration avec MM. Léon Bernard et Baron). *Société d'études scientifiques sur la tuberculose*, mars 1914.

5. — **La présence du bacille de Koch dans le sang circulant des tuberculeux** (en collaboration avec MM. Léon Bernard et Baron). *Annales de médecine*, n° 2, février 1914.

Thèse.

Baron. *La bacillémie tuberculeuse.* Thèse de Paris, 1913.

Jusqu'à ces dernières années, on pensait que la bacillémie était très rare chez les tuberculeux : dans les tuberculoses localisées et particulièrement dans la tuberculose pulmonaire, on considérait que le bacille de Koch, incapable de séjourner et de vivre dans le milieu sanguin, ne faisait qu'y passer d'une façon exceptionnelle, et qu'il était impossible de déceler la présence du bacille dans le sang. Même dans la granulie, on savait qu'il était extrêmement difficile de mettre en évidence le bacille tuberculeux dans le sang circulant.

Une série de travaux, récemment publiés en Amérique et en Allemagne, sont venus affirmer que la présence du bacille tuberculeux dans le sang était un fait banal chez tous les tuberculeux chroniques, que la bacillémie pouvait constituer un signe diagnostique, et aussi un élément de pronostic au cours de la tuberculose pulmonaire. Si cette conception était reconnue exacte, c'était toute la pathogénie des différentes manifestations bacillaires qui était remise en question.

Devant l'importance pratique et doctrinale de cette question, nous avons jugé, le professeur Léon Bernard et nous-même, utile d'en reprendre et d'en approfondir l'étude.

Nous avons tout d'abord procédé à une étude critique des différentes techniques proposées pour la recherche du bacille tuberculeux dans le sang. Nous avons pu montrer que les auteurs qui considéraient la bacillémie du tuberculeux comme très fréquente, employaient en réalité des techniques entachées d'erreurs graves : ainsi des débris cellulaires et plus particulièrement des débris de globules rouges peuvent, modifiés par certains traitements, acquérir des propriétés acido-résistantes et simuler l'apparence de bacilles tuberculeux. Plus de trente mémoires d'auteurs étrangers, allemands, japonais et américains, relatant un nombre considérable de cas positifs de bacillémie, doivent être écartés à cause des fautes de technique que nous avons relevées.

Nous avons, en second lieu, indiqué une technique personnelle pour la recherche directe du bacille tuberculeux dans le sang. Pour contrôler la valeur de notre méthode, nous avons entrepris une série de recherches sur la bacillémie expérimentale du cobaye.

En inoculant des doses élevées (1 milligramme) de bacilles tuberculeux dans la veine jugulaire ou bien dans le ventricule gauche, nous avons déterminé chez l'animal une granulie mortelle en 25 à 40 jours. En examinant d'une façon systématique la totalité du sang des animaux

inoculés, on constate que la présence de bacilles dans le sang est constante et permanente depuis l'inoculation jusqu'à la mort de l'animal; elle s'accompagne d'une élimination permanente de bacilles par les urines.

Après l'inoculation au même animal de la même dose de bacilles dans le tissu sous-cutané, on peut observer également la présence du bacille dans le sang circulant, mais celle-ci est très inconstante et intermittente.

Au cours de cette étude expérimentale, la technique que nous avons proposée ayant pu faire ses preuves, nous l'avons appliquée à l'homme. Nous avons constaté que la présence de bacilles tuberculeux dans le sang circulant ne s'observait pas dans la tuberculose chronique. Les observations nécropsiques plaident dans le même sens en témoignant de la rareté relative des métastases chez les phtisiques. Par contre, dans un certain nombre de cas de granulie, nous avons pu mettre en évidence la présence du bacille tuberculeux dans la circulation générale. Mais la constatation d'un microbe dans le sang n'atteste pas à elle seule qu'il y végète, qu'il y pullule. On peut même affirmer qu'il n'en est rien, lorsque ce microbe n'y est retrouvé que difficilement et inconstamment, c'est-à-dire lorsqu'il n'y circule qu'en très petit nombre, et par moments seulement. Il faut établir une distinction nette entre le passage éphémère d'un microbe et sa pullulation dans le sang, entre ce que nous appelons une *migration bactérienne* et une *végétation bactérienne* dans le sang. Ce dernier mode d'infection sanguine mérite seul, comme l'enseigne M.M. Nicolle, le nom de septicémie.

IV. — CONDITIONS GÉNÉRALES DE LA SÉROTHÉRAPIE ANTI-TUBERCULEUSE

1. — **Recherches cliniques et expérimentales sur les conditions générales de la sérothérapie antituberculeuse** (en collaboration avec MM. Léon Bernard et Porak). *Association française pour l'avancement des sciences*, Dijon, août 1911.

2. — **Sur la présence d'albumine hétérogène dans le sang circulant après l'ingestion de viande crue** (en collaboration avec MM. Léon Bernard et Porak). *Société de biologie*, 6 juillet 1912; *Journal de physiologie et de pathologie générales*, septembre 1912.

3. — **Sur la formation de précipitines chez l'homme après l'injection intra-rectale du sérum équin** (en collaboration avec MM. Léon Bernard et Porak). *Société de biologie*, 20 juillet 1912.

4. — **Sur la présence d'albumine hétérogéne dans le sang circulant aprés l'injection intra-rectale de sérum équin** (en collaboration avec MM. Léon Bernard et Porak). *Société de biologie*, 20 juillet 1912; *Journal de physiologie et de pathologie générales*, septembre 1912.

5. — **Nouvelles recherches expérimentales sur les conditions générales de la sérothérapie antituberculeuse** (en collaboration avec MM. Léon Bernard et Porak) . *Association française pour l'avancement des sciences*, Nîmes, août 1912.

6. — **Sur le mécanisme et la prévention des accidents de la sérothérapie antituberculeuse** (en collaboration avec MM. Léon Bernard et Porak). *La Presse médicale*, 5 octobre 1912.

La fréquence des accidents, peu graves d'ailleurs, déterminés par les différents sérums thérapeutiques chez les tuberculeux, a attiré l'attention de tous les auteurs. Certains, avec M. Martin, soutiennent que les humeurs des tuberculeux possèdent des propriétés particulières, favorisant l'éclosion de ces accidents. Une autre hypothèse a été formulée par notre maître, M. Rist : l'état anaphylactique serait créé, vis-à-vis du sérum, par l'ingestion préalable de viande crue de cheval, que consomment si fréquemment le tuberculeux.

Au cours d'une série de recherches, entreprises avec le professeur Léon Bernard et R. Porak, nous avons pu vérifier le bien-fondé de cette dernière hypothèse.

Nous nous sommes d'abord demandé si, chez l'homme, l'on ne pouvait pas mettre en évidence des albumines hétérogènes dans le sang de la circulation générale après l'ingestion de viande de cheval crue. Pour déceler cette albumine hétérogène, nous avons employé une méthode extrêmement sensible, d'une spécificité biologique reconnue : la recherche des précipitines. Nous avons pu constater qu'après l'ingestion de viande crue, il passe chez l'homme dans la circulation générale des albumines hétérogènes. Ce passage est très précoce; il est éphémère; la quantité d'albumine qui passe est très faible. Ces conditions expliquent pourquoi nombre d'auteurs, qui n'avaient pas mis en œuvre une méthode d'investigation aussi sensible, n'avaient obtenu, au cours d'expériences analogues, que des résultats négatifs.

Cette preuve directe du passage dans le sang d'albumine hétérogène offre un double intérêt : intérêt de fait nouveau physiologique, puisqu'il était admis jusqu'ici que les albumines étrangères à l'organisme perdaient toujours, après l'absorption, leurs caractères spécifiques ; intérêt thérapeutique, puisque nous avons ainsi la clef de certains accidents de la sérothérapie antibacillaire chez les anciens hippophages, et que nous pouvons désormais éviter jusqu'à un certain point ces accidents.

De nombreux auteurs préconisent l'administration du sérum antituberculeux par la voie rectale pour éviter les accidents sérotoxiques. Mais le passage dans l'organisme des albumines injectées de cette façon est-il un fait réel ?

Nous avons recherché le passage dans le sang de l'albumine de cheval après l'administration de lavements de sérum antituberculeux de Vallée, et nous avons constaté que ce passage est fréquent (17 fois sur 33), mais tardif (jamais avant le 15e jour) et éphémère. Point particulier, cette albumine hétérogène ne semble pas posséder la fonction antigène : nous n'avons jamais pu mettre en évidence dans le sang de ces malades l'existence d'anticorps précipitants.

IV

FIÈVRE TYPHOIDE — PROPHYLAXIE ANTI-TYPHOIDIQUE

1. — Quelques données nouvelles sur la pathogénie et l'étiologie de la fièvre typhoïde. *Progrès médical*, 29 février 1908.

2. — Lutte scientifique contre la fièvre typhoïde. *La Presse médicale*, 15 avril 1908.

3. — Porteurs de germes et fièvre typhoïde. *La Presse médicale*, 9 janvier 1909.

4. — Contagion chirurgicale de la fièvre typhoïde (en collaboration avec M. Ribadeau-Dumas). *La Tribune médicale*, 6 octobre 1910.

5. — La lutte contre la fièvre typhoïde en Alsace et en Lorraine. *Revue d'hygiène et de police sanitaire*, n° 8, août 1919, p. 778.

Thèse.

A. Faurie. — *Contribution à l'étude de la lutte contre la fièvre typhoïde*, Thèse de Paris, 1908.

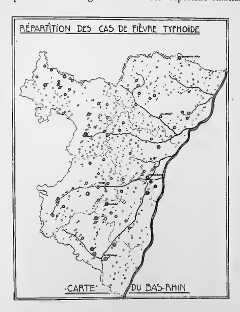
Enquête épidémiologique.

L'endémie typhoïdique en Alsace (1919). *In : Revue d'hygiène et de police sanitaire*, août 1919.

Au début du XIXe siècle, les cliniciens français (Leuret, Bretonneau. Gendron) avaient insisté sur la contagiosité de la fièvre typhoïde. Leurs idées ne furent pas accueillies avec la faveur qu'elles méritaient, les travaux bactériologiques modernes ont confirmé l'exactitude de leurs vues.

Dès 1908, nous avons, dans plusieurs études, insisté sur l'importance des porteurs de germes, et sur le rôle qu'ils jouent dans la dissémination

des infections typhoïdiques. Nous avons pu examiner de près cette question au cours de notre récente mission en Alsace, où nous avons, pendant les huit mois de l'armistice, dirigé la Station antityphoïdique de Strasbourg, et procédé à la réorganisation de cet important établissement



avec un personnel français. Nous avons profité de cette heureuse circonstance pour nous rendre compte de la répartition des cas de fièvre typhoïde dans les villes et les villages d'Alsace, et pour faire une étude critique de l'organisation sanitaire allemande au point de vue de la lutte antityphoïdique.

Les enquêtes menées pendant ces derniers mois à la Station antityphoïdique de Strasbourg ont fortifié notre conviction sur le rôle impor-

tant que jouent les porteurs chroniques de bacilles dans la dissémination de la maladie. C'est aux porteurs de bacilles typhiques qu'il faut attribuer l'existence de ces petits foyers permanents dans les grandes villes et dans de nombreux villages, que ne peut expliquer une contamination d'origine hydrique ; ces enquêtes ont aussi mis en évidence le nombre singulièrement élevé des fièvres typhoïdes légères et frustes, qui passent souvent inaperçues des médecins et la fréquence des cas ambulatoires chez les enfants, dont le rôle dans la propagation de la maladie paraît considérable.

Depuis l'organisation de la lutte contre la fièvre typhoïde, l'endémie typhoïdique a régressé en Alsace et en Lorraine. A vrai dire, nous avons montré que, dès avant l'établissement des Stations de lutte antityphoïdique, le nombre des malades et des morts par fièvre typhoïde était en décroissance régulière. Il ne faut donc pas exagérer, comme le font volontiers les savants allemands, l'efficacité des mesures prises, et l'enthousiasme des cercles officiels allemands pour la campagne de prophylaxie antityphoïdique est certainement excessif. Cependant il serait absolument injuste d'affirmer que, sans le travail des Stations, la fièvre typhoïde aurait diminué dans des proportions identiques en Alsace et en Lorraine. Après avoir indiqué à quels obstacles irréductibles se heurte cette campagne, nous concluons à l'utilité de Stations de lutte antityphoïdique, créées sur la Rive gauche du Rhin, et si, comme nous l'avons prouvé, le véritable objectif de la lutte antityphoïdique, organisée par le Gouvernement allemand était un objectif militaire, il n'en est pas moins vrai qu'il faut maintenir l'organisation actuelle de lutte antityphoïdique en Alsace et en Lorraine. Il y a, en effet, un intérêt considérable à connaître à fond l'état de l'endémie typhoïdique, à surveiller d'une manière effective les eaux potables, à hospitaliser le plus souvent et le plus tôt possible les malades atteints de fièvre typhoïde, à garder les malades à l'hôpital jusqu'à leur guérison bactériologique, à dépister les cas frustes et ambulatoires, à pratiquer des désinfections soignées au domicile des malades, à surveiller les porteurs de germes et à leur interdire la manipulation des denrées alimentaires. Or tel est précisément le rôle utile que jouent les Stations de lutte contre la fièvre typhoïde de Strasbourg et de Metz.

EMPOISONNEMENTS ALIMENTAIRES

Empoisonnement alimentaire familial dû au bacille paratyphique B (en collaboration avec MM. Triboulet et Paraf). *Société médicale des hôpitaux*, 13 décembre 1912.

Toute une famille, grand-père, père, mère, deux enfants, présente des accidents d'intoxication alimentaire, après l'ingestion d'un boudin. Avec MM. Triboulet et Paraf nous isolons des urines et des matières fécales des deux enfants un bacille paratyphique B, qui fut agglutiné, à un taux élevé, par le sérum des parents et était certainement responsable des accidents observés chez tous les membres de la famille. De pareils faits prouvent le rôle important que joue le bacille paratyphique B dans la genèse des intoxications alimentaires.

V

ENDOCARDITE MALIGNE A ÉVOLUTION LENTE

1\. — **Un cas d'Endocardite maligne à évolution lente** *Société médicale des hôpitaux*, 30 novembre 1917, p. 1207 et 15 février 1918, p. 163.

2\. — **L'Endocardite maligne à évolution lente** *La Presse médicale*, 8 novembre 1917.

3\. — **L'Endocardite maligne à évolution lente (anatomie pathologique et bactériologie).** *La Presse médicale*, 17 décembre 1917.

4\. — **Formes cliniques particulières de l'Endocardite maligne à évolution lente.** *Paris médical*, 19 octobre 1918, p. 308.

5 — **L'Endocardite maligne à évolution lente.** *Revue de médecine*, 1919, n°s 2, 3, 4, 5.

Thèse.

J. Debré-Debat-Ponsan. — *Symptômes de l'Endocardite maligne à évolution lente*, Paris, 1918.

L'Endocardite maligne à évolution lente est insuffisamment connue, malgré les premières études de Jaccoud et ses élèves, les publications de W. Osler, celles plus récentes du professeur Vaquez et d'un certain nombre d'auteurs étrangers. Nous avons insisté sur sa fréquence, et de fait, après notre publication, plusieurs observations en ont été rapportées. Nous avons repris l'étude complète de la maladie et mis en lumière quelques-uns de ses caractères importants : au point de vue clinique, nous avons montré l'insidiosité du début, l'importance des fluxions articulaires, des anévrismes artériels multiples de la splénomégalie parfois énorme, de la pâleur extrême des malades, nous avons décrit

avec détails les différentes modalités d'éruptions cutanées, nous avons insisté sur la médiocre valeur des signes d'auscultation cardiaque, sur certaines particularités de l'évolution, sur la fatalité du pronostic, sur la mort fréquente par hémorragie cérébrale ou méningée. Nous avons isolé certaines formes cliniques : forme hémorragique, forme douloureuse, forme latente à terminaison foudroyante, forme fruste, forme rhumatismale à type de rhumatisme chronique douloureux, forme mentale, voisine de la forme nerveuse, isolée par M. Claude.

Nous avons indiqué les éléments essentiels du diagnostic anatomo-pathologique; les lésions principales sont : une endocardite purement végétante, le plus souvent à la fois orificielle et pariétale et localisée alors à l'oreillette gauche, des altérations vasculaires bien spéciales (artérites emboliques oblitérantes, anévrismes d'origine embolique), des lésions rénales (néphrite thromboglomérulaire), des infarctus viscéraux multiples non suppurés et enfin des hémorragies cérébrales ou cérébro-méningées, liées à des ruptures d'anévrismes encéphaliques. Nous avons contribué à établir le rôle à peu près exclusif du streptocoque, comme agent pathogène de cette maladie, et discuté les caractères particuliers du streptocoque, isolé dans ces cas : ce germe se rapproche de certains streptocoques, parasites des cavités naturelles de l'homme.

Il résulte de notre étude que l'Endocardite maligne à évolution lente n'est pas une intéressante rareté clinique, mais en réalité une maladie bien définie, ayant ses lésions anatomiques propres, ses caractères cliniques, son évolution toujours identique, son agent pathogène particulier. Les essais de sérothérapie, qu'avec l'aide de M. Maurice Nicolle nous avons entrepris, n'ont pas été fructueux jusqu'à présent.

VI

GRIPPE

1. — **L'anergie dans la grippe.** *Société de biologie*, 26 octobre 1918.

2. — **Une bactérie voisine des pasteurella, pathogène pour l'homme.** *Société de biologie*, 8 mars 1919.

3. — **Grippe et tuberculose. L'anergie grippale et la tuberculose de l'adulte** (en collaboration avec M. Jacquet). *Paris médical*, 3 janvier 1920.

Thèses.

Ortscheit. *Étude d'une bactérie de la famille des pasteurella, pathogène pour l'homme*, Thèse de Strasbourg, 1919.

Bonnet. *Grippe et tuberculose*. Thèse de Paris, 1920.

1° ***Anergie dans la grippe.* — *L'anergie grippale et la tuberculose de l'adulte.*** — Nous avons établi l'existence d'un état d'anergie au cours de la grippe. Nous nous sommes servi, pour l'étude de ce phénomène, de la cuti-réaction à la vaccine. M. Netter a en effet montré que l'on pouvait mettre en évidence l'anergie non seulement par une cuti-réaction tuberculinique, comme l'avait indiqué v. Pirket, mais encore par une cuti-réaction vaccinale. Chez les sujets normaux, on observe 5 cuti-réactions vaccinales négatives sur 100, dans la grippe nous avons obtenu 72 pour 100 de réactions négatives. L'existence de l'anergie grippale a été vérifiée par plusieurs auteurs, qui ont employé des méthodes différentes : anergie vis-à-vis de la tuberculine (Lereboullet, Bloomfield et Mateer, Max Berliner, Schiffer), diminution des propriétés agglutinantes vis-à-vis du bacille d'Eberth (Cayrel, Fontaine et Descoffres).

La grippe se comporte donc au point de vue biologique comme la

rougeole, elle mérite, comme cette dernière, le qualificatif de maladie anergisante. Or c'est par l'anergie morbilleuse que l'on explique aujourd'hui les propriétés tuberculisantes de la rougeole : l'anergie grippale produit-elle des effets du même ordre? C'est le problème que nous avons étudié avec MM. Jacquet et Bonnet, en examinant les rapports de la grippe et de la tuberculose.

Nous avons tout d'abord noté, comme d'autres auteurs, que la grippe frappait peu les tuberculeux et qu'elle était généralement peu grave chez eux. Nous avons attribué ce phénomène, comme l'avait déjà fait le professeur Marfan en 1890, à une sorte d'état réfractaire de l'organisme tuberculeux vis-à-vis de la grippe. Par contre, nous avons fréquemment observé, avec MM. Lœderich et Bigart, dans le service du professeur Léon Bernard, que des tuberculoses, restées latentes jusqu'à la grippe, se développaient après cette maladie. Nous croyons que ce fait est lié aux propriétés anergisantes de la grippe, et nous pensons que si la grippe ne paraît pas aggraver la tuberculose en évolution et ne semble guère provoquer de tuberculoses aiguës, ce phénomène s'explique par le caractère particulier de la tuberculose de l'adulte, si différente de la tuberculose infantile, sur laquelle la rougeole exerce son influence.

2° ***Bactérie de la famille des Pasteurella, pathogène pour l'homme et jouant le rôle de « microbe de sortie » au cours de la grippe.*** — Nous avons isolé, à Strasbourg, chez un grippé une bactérie de la famille des Pasteurella et démontré par des réactions biologiques son action pathogène sur ce malade. C'est la première fois qu'on a pu affirmer le rôle pathogène d'une Pasteurella pour l'homme (le bacille pesteux, qui n'est que voisin du groupe des Pasteurella, étant mis à part). Ce germe, que nous avons appelé « cocco-bacille de Strasbourg », a joué sans doute le rôle de microbe de sortie au cours de l'infection par le virus filtrant, agent vraisemblable de la grippe; les pasteurelloses animales se développent fréquemment dans les mêmes conditions. Nous avons fait une étude complète de ce microrganisme, et indiqué sa haute virulence pour l'animal d'expérience (mort rapide par septicémie hémorragique, après instillation conjonctivale chez le cobaye et friction légère sur les téguments chez le lapin). Nous avons démontré ses liens intimes avec les autres Pasteurella par l'étude des phénomènes d'immunité croisée (Chamberland et Jouan).

VII

MALADIES INFECTIEUSES DIVERSES

DIPHTÉRIE — ANGINES

1. — **Adénoïdite diphtérique maligne** (en collaboration avec MM. Aviragnet et P. L. Marie). *Société de Pédiatrie*, 16 novembre 1909.

2. — **Valeur des granulations de Babès pour le diagnostic de la diphtérie et la recherche des porteurs de germes** (en collaboration avec MM. Raymond Letulle et L. Sergent). *Société de biologie*, 31 mai 1919.

3. — **Le diagnostic rapide du bacille diphtérique dans les angines et chez les porteurs de germes** (en collaboration avec M. R. Letulle). *Presse médicale*, 11 septembre 1911.

4. — **Note sur la fréquence actuelle de l'angine de Vincent dans l'armée et sur la forme récidivante de cette affection** (en collaboration avec M. Courcoux). *Société médicale des hôpitaux*, 22 mars 1918.

1° Nous avons indiqué, avec M. Raymond Letulle, une technique pour mettre en évidence les granulations de Babès qui sont caractéristiques du bacille diphtérique vrai, et nous avons insisté sur la valeur absolue que nous reconnaissons à ce signe. Parmi les faux diphtériques seul *bacterium cutis commune* a des granulations polaires, et on ne le rencontre pratiquement jamais dans le pharynx.

2° Nous avons décrit avec notre maître et ami M. Courcoux la forme récidivante de l'angine de Vincent.

SPOROTRICHOSE

1. — **Sporotrichose cutanée et pharyngo-laryngée** (en collaboration avec M. le professeur Letulle). *Société médicale des hôpitaux*, 28 février 1908 ; *Société anatomique*, 20 mars 1908.

A propos d'une des premières observations de sporotrichose des muqueuses, nous avons étudié, avec notre maître le professeur Letulle,



Fig. 9. — Vaste ulcère sporotrichosique du pharynx, du larynx et de la trachée (Letulle et Debré).

les caractères cliniques et anatomo-pathologiques de la sporotrichose ulcéreuse de la cavité bucco-pharyngée, individualisée notamment par

le relief des surfaces ulcérées, l'absence de mutilation des parties atteintes et de réaction ganglionnaire.

AMIBIASE

3. — **Les porteurs de germes, importateurs de maladies exotiques, particulièrement de la dysenterie amibienne** (en collaboration avec le professeur Landouzy). *Presse médicale*, 25 mars 1914 et *Bulletin de l'Académie de Médecine*, 24 mars 1914.

En mars 1914, à propos d'une observation personnelle de dysenterie ambienne, avec abcès du foie, survenue chez un sujet n'ayant jamais quitté la France, nous avons, avec notre maître le professeur Landouzy, attiré l'attention sur l'importance épidémiologique de la dysenterie amibienne autochtone, notion qui prit au cours de la guerre l'extension que l'on sait.

4. — **Tétanos chez un enfant de 8 ans, traité par une injection intra-veineuse de sulfate de magnésie.** *Société médicale des hôpitaux*, 29 janvier 1909.

5. — **La paralysie infantile d'après des travaux récents.** *Journal médical français*, 15 juin 1911.

6. — **Un cas de paludisme chez un nourrisson** (en collaboration avec M. Lesné). *Société de Pédiatrie*, novembre 1910.

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES ET BIOLOGIQUES

1. — **Ectasie bronchique expérimentale** (en collaboration avec M. Thiroloix). *Société anatomique*, 15 février 1907.

2. — **Pathogénie de la dilatation des bronches** (en collaboration avec M. Thiroloix). *Gazette des hôpitaux*, 9 avril 1907.

3. — **Dilatation bronchique expérimentale** (en collaboration avec M. Thiroloix). *Société médicale des hôpitaux*, 15 mai 1908, et *Bulletin médical*, 20 mai 1908.

Nous pensons avoir démontré, avec notre maître M. Thiroloix, que la dilatation des bronches, est, dans un très grand nombre de cas, une véritable maladie kystique du poumon.

4. — **Action sur le sang et les organes hématopoiétiques du collargol injecté à doses variables** (en collaboration avec M. Ribadeau-Dumas). *Société de biologie*, 25 juillet 1908.

5. — **Action sur le sang et les organes hématopoiétiques de divers colloïdes et sels d'argent** (en collaboration avec M. Ribadeau-Dumas). *Société de biologie*, 4 juillet et 18 juillet 1908.

6. **Sur la présence de germes virulents dans l'atmosphère des salles d'hôpital** (en collaboration avec MM. E. Lesné et Simon). *Académie des sciences*, 18 avril 1910.

En nous servant de l'aérofiltre du professeur Richet, nous avons décelé, avec MM. Lesné et Simon, la présence de germes virulents, notamment de streptocoques et de bacilles diphtériques dans certaines salles d'hôpital (Hôpital des Enfants malades).

TRAVAUX SUR DES SUJETS DIVERS DE PATHOLOGIE

Affections du cœur et de l'appareil hématopoiétique.

1. — **Maladie de Roger, diagnostiquée pendant la vie ; grippe avec broncho-pneumonie et hémorragie méningo-corticale de la zone rolandique. Traces d'endocardite fœtale** (en collaboration avec M. J. Dupré). *Société anatomique*, 1er janvier 1909.

2. — **Étude d'un cas de leucémie aiguë** (en collaboration avec MM. Loederich et Gastinel. *Archives des maladies du cœur*, août 1912.

3. **Un cas de cyanose avec polyglobulie sans splénomégalie ni réaction de la moelle osseuse chez un tuberculeux. Observation et autopsie** (en collaboration avec MM. L. Bernard et Porak). *Société médicale des hôpitaux*, 27 juin 1913.

Affections du système nerveux.

1. — **Choréosthétose bilatérale sans rigidité spasmodique, ayant débuté dans les premiers mois de la vie, chez une fillette probablement hérédo-syphilitique** (en collaboration avec M. Marfan). *Société de Pédiatrie*, 16 novembre 1909.

2. — **Syndrome spasmophilique accompagnant le développement d'une hydrocéphalie** (en collaboration avec MM. Triboulet et Godlewski). *Société de Pédiatrie* 10 juin 1913.

Affections du poumon et du médiastin.

1. — **A propos d'un épithéliome du médiastin antérieur. Essai de classification des tumeurs cancéreuses de la loge thymique** (en collaboration avec M. Thiroloix). *Archives de médecine expérimentale*, n° 5, septembre 1907.

2. — **Hypertrophie du thymus** (en collaboration avec M. Boyé). *Société Anatomique*, 13 novembre 1908.

Affections du foie, diabète.

1. — **Fièvre jaune nostras** (en collaboration avec M. Thiroloix). *Société anatomique*, 14 décembre 1906, *Revue de médecine*, 10 février 1907.

2. — **Coma diabétique** (en collaboration avec M. Thiroloix). *Société anatomique*, 21 décembre 1906.

Affections des glandes surrénales.

1. **Addisonien observé en 1902, considéré comme guéri. Retrouvé en 1913. Mort d'un cancer gastrique. Autopsie** (en collaboration avec M. Edg. Hirtz). *Société médicale des hôpitaux*, 26 juin 1914.

Thèse.

Giraudeau. *Guérison d'un cas de maladie d'Addison.* Thèse de Paris, 1919-1920.

Étude clinique d'un cas intéressant de maladie d'Addison, ayant évolué vers la guérison après emploi de l'opothérapie surrénale. Le sujet étant mort 12 ans plus tard de cancer gastrique, a été autopsié par nous et nous avons pratiqué l'étude histologique des lésions cicatricielles, siégeant sur une des glandes surrénales.

81807. — Paris, Imprimerie Lahure, 9, rue de Fleurus.